



# 迷走神経シグナルはForkhead box protein M1 (FoxM1) 依存性に腓 細胞の増殖を誘導する

著者	山本 淳平
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第16283号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/61045">http://hdl.handle.net/10097/61045</a>

## 学 位 論 文 要 約

博士論文題目 迷走神経シグナルは Forkhead box protein M1 (FoxM1) 依存性に膵β細胞の増殖を誘導する

東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻

創生応用医学研究センター 代謝疾患学分野

氏名 山本 淳平

肥満のようなインスリン抵抗性が生じる状態では、血糖値の上昇を防ぐために膵β細胞の増殖が誘導されることが知られているが、この代償性膵β細胞増殖がどのような分子機序で誘導されるかは明らかにされていない。私の所属する研究室からは以前、肥満時の肝 extracellular signal regulated kinase (ERK) 経路の活性化が、肝臓 - 膵β細胞間の神経ネットワークを介して膵β細胞増殖を誘導することを報告し、代償性膵β細胞増殖の機序の一部を解明したが、この機構において、どのような分子機序によって迷走神経が膵β細胞増殖を誘導するのかは未解明であった。そこで、肥満時の肝臓 - 膵β細胞間の神経ネットワークを介した代償性膵β細胞増殖において、迷走神経が膵β細胞に情報を伝達し増殖を誘導する分子機序を解明することを目的として本研究を行った。

まずアデノウイルスを用いた遺伝子導入により肝 ERK 経路を活性化させたマウスの膵島で細胞周期制御に関わる転写因子である Forkhead box protein M1 (FoxM1) とその標的遺伝子の発現が増加していることを見出した。また膵β細胞特異的 FoxM1 欠損マウスでは肝 ERK 経路の活性化により誘導される膵インスリン含量の増加が誘導されなかったことから、肝臓 - 膵β細胞間の神経ネットワークを介した膵β細胞増殖に膵β細胞の FoxM1 が必要であることが示唆された。さらに食餌誘導性肥満マウスにおいて、膵島の FoxM1 とその標的遺伝子の発現が増加していたが、膵β細胞特異的 FoxM1 欠損マウスでは食餌誘導性肥満による膵β細胞量増加が認められず、肥満時の代償性膵β細胞増殖に膵β細胞の FoxM1 が必要であることが確認された。一方、膵臓選択的迷走神経切断によって、食餌誘導性肥満マウス膵島における FoxM1 とその標的遺伝子の発現増加、および膵β細胞量の増加が遮断されたことから、肥満時の膵島内 FoxM1 発現増加/活性化と膵β細胞増殖に迷走神経が必要であることが示された。単離膵島を用いた実験においては、野生型マウスの単離膵島を4つの迷走神経因子によって刺激すると FoxM1 とその標的遺伝子の発現増加、膵β細胞増殖が誘導され、特に carbachol と pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) の2因子のみの組み合わせで十分な反応が認められた。一方

(書式 18) 課程博士

で膵  $\beta$  細胞特異的 FoxM1 欠損マウスの単離膵島では神経因子の刺激による膵  $\beta$  細胞増殖が誘導されず、迷走神経因子による膵  $\beta$  細胞増殖に膵  $\beta$  細胞の FoxM1 が必要であることが示された。

これらの結果より、肥満時の肝臓 - 膵  $\beta$  細胞間の神経ネットワークを介した膵  $\beta$  細胞増殖が、迷走神経因子による膵  $\beta$  細胞内 FoxM1 の発現増加/活性化に依存して誘導され、この機構にアセチルコリンと PACAP が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。この結果は、生体に備わる抗糖尿病機構の解明、さらには生理的機序によって膵  $\beta$  細胞を増やすという新たな再生治療の開発に繋がるものと期待される。